

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher : Prof. Dr. A. Werthemann)

(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

LES MENINGITES AIGUES
traitées par la pénicilline intrarachidienne
et leurs complications
(Observations anatomo-cliniques)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Blaise **GENEQUAND**

von Genf

IMPRIMERIE BAHY

MULHOUSE
1953

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. S. SCHEIDEGGER
Tag der Promotion:
31. Okt. 1952

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher : Prof. Dr. A. Werthemann)

(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

LES MENINGITES AIGUES
traitées par la pénicilline intrarachidienne
et leurs complications
(Observations anatomo-cliniques)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Blaise GENEQUAND

von Genf

IMPRIMERIE BAHY

MULHOUSE

1953

*A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE
A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE HUGUES*



INTRODUCTION

Ce travail étudie les complications méningées et encéphaliques dues aux injections intrarachidiennes — par ponction lombaire ou sous-occipitale — de pénicilline.

La description d'un cas inédit — observé à la Clinique infantile de Bâle et autopsié à l'Institut pathologique de cette ville — précède un exposé chronologique plus ou moins détaillé des cas analogues publiés dans la littérature médicale.

On discute la pathogénie comparée de ces complications et les problèmes thérapeutiques qu'elles posent: Faut-il abandonner la pénicillothérapie ou pas? S'il y a des raisons de la maintenir, quelle posologie convient-il d'adopter? Ces questions semblent pouvoir être résolues d'une manière assez satisfaisante, par la confrontation des observations et des résultats obtenus par les divers auteurs.

Une reproduction microphotographique inédite illustre cette étude.

OBSERVATION PERSONNELLE

Elle concerne un nourrisson de 2½ mois, soigné à la Clinique infantile universitaire de Bâle (directeur: professeur Freudenberg) en 1946 pour *méningite à pneumocoques*. Celle-ci fut précédée d'un rhume banal au Nouvel an 1946, alors que le petit avait 1½ mois. Au bout d'une semaine, tout semble rentrer dans l'ordre, mais le 17 janvier, sa mère remarque que ses yeux révulsent et qu'il devient raide. Température 38,4°. Le lendemain, elle observe des convulsions des membres et de la face. Elle le conduit alors à la clinique, où on lui fait immédiatement un lavement d'hydrate de chloral qui le calme, mais le rend comateux. Une ponction lombaire faite à ce moment, donne issue à un liquide purulent, qui s'arrête bientôt de couler (bouchon de fibrine?). Un nouvel essai de ponction ne ramène que quelques gouttes de liquide. On injecte immédiatement 6.000 unités de *pénicilline dans le canal rachidien*. Le liquide obtenu renferme des pneumocoques et des éléments figurés en abondance. Le bébé reçoit alors 6.000 unités de *pénicilline toutes les 4 heures* (soit 36.000 unités par jour) par voie rachidienne et 0,3 g/kg d'Elkosine.

Des ponctions lombaires répétées montrent la persistance de l'état pathologique du liquide céphalo-rachidien: pneumocoques nombreux, 12.000 globules blancs par mmc, albumine 25 mg%, glucose 24 mg%.

Le 23 janvier, on trouve 40.000 éléments blancs par mmc de liquide cérébro-spinal.

Le 24 janvier, l'enfant ne boit plus. Il est nourri à la sonde. Ses convulsions toniques sont calmées par un lavement d'hydrate de chloral.

A partir du 26, on cesse de faire des ponctions lombaires qui semblent exacerber les signes de méningisme.

Le 28, la température redevient normale.

Ponctions lombaires subséquentes:

2 février, pression normale, mais liquide xanthochromique, 8.900 éléments par mmc; glucose 27 mg%.

Le 5 février, la température est à peu près normale.

Le 9 février, 589 éléments par mmc. Queckenstedt +. Courbe de l'or colloïdal encore pathologique.

Le 22 février, on note encore la présence de 178 éléments figurés par mmc de liquide céphalo-rachidien.

Le 20 mars, persistance de nystagmus. Brièveté de la fixation.

Le 1^{er} avril, sortie, malgré la persistance de nystagmus.

2^e séjour: 19—20 juillet 1946.

Envoyé de la polyclinique à la même Clinique infantile pour vomissements toutes les 2—3 heures depuis une semaine. Hyperexcitabilité diurne et nocturne.

Status: Tête mobile, pas de raideur de la nuque;

Yeux s. p.;

Oreilles: *otorrhée purulente* gauche.

Nuit du 19—20: deux crises de convulsions. La 2^e crise se termine par la mort subite.

Diagnostic clinique:

«Mort par *hydrocéphalie interne* avec symptômes d'hypertension cérébrale à la suite d'une méningite pneumococcique ¹⁾ «guérie» par la pénicilline.»

Autopsie:

(S. H., 795/1946, 3 heures et quart après le décès.) — Cadavre d'un garçon de taille moyenne. Peau pâle et sèche. Crâne assez grand, proéminent dans la partie correspondant au cerveau. Pupilles rondes et égales. Tissu adipeux sous-cutané fluide. — Aplatissement des circonvolutions cérébrales avec atrophie très marquée de la substance cérébrale des lobes frontaux par hydrocéphalie chronique. Atrophie générale simultanée de l'écorce cérébrale. *Adhérences entre la dure-mère et l'arachnoïde*, surtout dans les fosses cérébrales antérieure et moyenne (d'après les renseignements cliniques: séquelle de méningite pneumococcique guérie par la pénicilline). Aplatissement étendu des bandelettes optiques et très marqué du nerf olfactif.

¹⁾ D'origine otitique probable.

Ischémie de la peau. Légère hyperémie des reins. Hyperplasie, œdème et légère hyperémie du foie. Hyperplasie du tissu de l'anneau lymphatique de Waldeyer et hypertrophie du thymus. Hyperplasie folliculaire de la rate. Oedème du parenchyme rénal avec forte hyperémie. Affaissement du cœur droit. Emphysème pulmonaire modéré. Hypoplasie testiculaire.

Histologiquement, la leptoméningite montre un processus inflammatoire net encore en évolution. On peut déceler des cellules inflammatoires le long des vaisseaux et aussi des cellules disséminées d'une manière diffuse dans les méninges molles: ce sont des cellules rondes et des granulocytes. Le cortex est si gravement lésé qu'il est à peine reconnaissable comme tel: on peut à peine parler d'une structure corticale. Les cellules ganglionnaires encore conservées sont fortement modifiées par ischémie; il y a en outre d'autres dégénérescences cellulaires. Au niveau de la névroglie, il n'existe pas de modifications marquées, les signes de dégénérescence cellulaire sont rares.

Dans le tissu sous-épendymaire, on reconnaît encore les traces d'un certain processus inflammatoire.

En résumé: *présence de processus inflammatoires encore nettement évolutifs dans les méninges molles.*

Diagnostic anatomique:

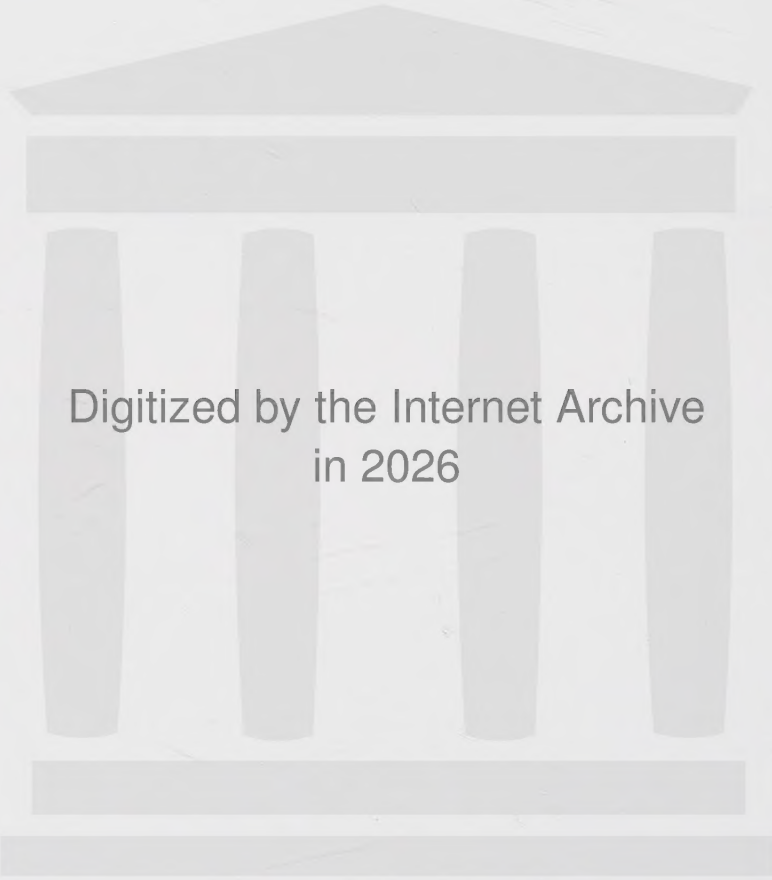
Leptoméningite chronique légère. Modifications importantes de la structure de l'écorce cérébrale.

Epicrise:

On peut se demander si le retour à la maison, le 1^{er} avril, n'a pas été prématuré... vu la persistance du nystagmus, etc.... et la rechute ultérieure.



Leptoméningite chronique légère. Modifications importantes de la structure de l'écorce cérébrale, qui est affaïssée. Dans la couche superficielle, la structure cellulaire normale a disparu.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

OBSERVATIONS D'AUTRES AUTEURS

RAMMELKAMPF et KEEFER (1943) traitèrent à la pénicilline intrarachidienne 6 malades, dont 2 atteints de méningite et 2 de méningite compliquée d'abcès cérébral. Ces auteurs conseillent de commencer le traitement antibiotique intrarachidien avec une dose ne dépassant pas 10.000 unités Florey et suivies de doses de 5.000 unités toutes les 20 ou 24 heures. Le traitement antibiotique pratiqué de cette manière ne fut suivi d'aucune réaction, sauf celle qui se manifesta par une augmentation du nombre des leucocytes du liquide céphalo-rachidien et par une céphalée occasionnelle.

CAIRNS et collaborateurs (1944) ont traité 16 cas de méningite pneumococcique, dont 12 (75%) guérissent. Ces auteurs rapportent qu'une des préparations de pénicilline, injectée dans le liquide céphalo-rachidien, produisit une pléiocytose avec symptômes passagers de méningite réactionnelle, tandis que les quatre autres préparations, qui contenaient de la pénicilline pure titrant 50 à 500 unités par mg, purent être injectées sans dommage dans les ventricules latéraux ou dans le canal rachidien, à des doses quotidiennes supérieures à 6.000 unités, en dilutions de 500 unités par cc, bien qu'ils aient remarqué parfois certaines réactions secondaires: «Une injection intraventriculaire de 20.000 unités de pénicilline diluées à raison de 1.000 unités par cc. de solution produisit une fois une réaction grave» (dysarthrie, mydriase, nystagmus, dyspnée et parésie droite). — On ne peut toutefois pas considérer ce cas comme une complication due certainement à la pénicilline elle-même, étant donné que les préparations de pénicilline employées n'étaient pas toutes parfaitement pures.

Quand on songe que ce travail date de 1944, époque où la posologie de la pénicilline était loin d'être établie, surtout par voie rachidienne, on admire le sens clinique et thérapeutique des auteurs, la qualité de leurs recherches (détermination du taux de la pénicilline rachidienne en fonction des doses administrées et du temps, etc.) et l'excellence de leurs résultats.

MC CUNE et EVANS (1944) rapportent un cas de *méningite staphylococcique* survenue chez un traumatisé du crâne, et traitée d'abord par la sulfadiazine puis par la *pénicilline intrarachidienne*.

Il s'agit d'un homme de 25 ans, vigoureux, qui est renversé par une auto le 12 juin 1943. La chute produit une fracture du crâne avec perte de connaissance. Dix jours plus tard, des signes de méningite apparaissent: fièvre à 104° F (40° C), raideur de la nuque, signe de Kernig et présence de 23.750 globules rouges par mm³ de liquide céphalo-rachidien, avec 90% de polynucléaires et staphylocoques à la culture. Cette méningite est d'abord traitée par un médicament sulfamidé, pendant deux jours. Puis, comme la fièvre persiste et que le liquide céphalo-rachidien contient toujours des milliers de globules blancs, on passe à la pénicilline intrarachidienne, à la dose initiale de 10.000 unités Florey; suivent trois doses de 7.500 unités, à 12 heures d'intervalle, puis des doses de 5.000 unités sont injectées deux fois par jour: posologie très modérée, ainsi que nous le verrons par la suite. — Le 5^e jour du traitement pénicilliné, la température étant encore à 102° F (38°9 C), on soupçonne l'existence d'un abcès épidual et on pratique une trépanation de l'os pariétal droit. Ne trouvant pas d'abcès, on ponctionne le ventricule latéral et y injecte 7.500 unités de pénicilline diluées dans 5 cc. de solution physiologique. Cette intervention n'entraîne aucune réaction fâcheuse. Bien au contraire, la fièvre baisse le lendemain à 101° F (38°3); puis, après un dernier clocher à 40°, elle redescend au-dessous de 38°. — Après 7 jours de traitement antibiotique, c'est-à-dire dès le surlendemain de la ponction ventriculaire, on cesse les injections de pénicilline, faute de produit. Mais la température continue à baisser et devient normale quelques jours plus tard. D'ailleurs, on fait suivre le traitement pénicillique d'une cure de sulfadiazine intraveineuse pendant une dizaine de jours. Le nombre des éléments blancs du liquide céphalo-rachidien continue à diminuer, en même temps que les signes neurologiques s'amendent. Le malade se remet peu à peu...

Les doses de pénicilline intrarachidienne administrées dans ce cas ont été modérées (10.000 unités à partir du 3^e jour). Nous verrons plus loin que la dose quotidienne moyenne nécessaire comprend 10.000 à 20.000 unités. L'auteur dit d'ailleurs avec une remarquable perspicacité: «The dosage used in this case was not large an in the light of future knowledge may prove to have been too small».

WALKER et JOHNSON ont montré expérimentalement (en 1945) que «l'application de pénicilline sur le cortex de chats, de chiens, de singes et d'êtres humains provoque des convulsions. L'élément antibiotique et le facteur convulsivant de la pénicilline semblent être étroitement apparentés, parce qu'ils sont affectés à peu près de la même manière par le vieillissement, l'ébullition et l'acidification de la solution pénicillique, de même que lorsqu'on dissout la pénicilline dans l'alcool» ¹⁾.

Ils précisent en outre que «la quantité de pénicilline injectée semble être plus importante que sa concentration» ¹⁾. En effet, des injections intracérébrales de solutions fortement concentrées d'une faible dose de cet antibiotique n'ont pas réussi à déclencher des crises convulsives chez l'animal, tandis que de plus fortes doses d'une solution moins concentrée ont rapidement provoqué des convulsions.

APPELBAUM et NELSON (1945) traitèrent à la pénicilline 67 malades atteints de *méningite pneumococcique*, en administrant l'antibiotique en injections intrarachidiennes, intraveineuses et intramusculaires. Dans tous les cas, sauf un, ils utilisèrent en outre des sulfamides avant d'instituer le traitement pénicillique.

De ces 67 malades, 26 guérissent et 41 décédèrent, soit 39% de guérisons ²⁾. -- Les doses de pénicilline administrées par voie rachidienne varièrent de 5.000 à 20.000 unités et furent injectées toutes les 12—24 heures. Dans quelques cas, l'antibiotique fut injecté par voie intracisternale ou intraventriculaire. La dose totale injectée dans le liquide céphalo-rachidien varia de 10.000 à 700.000 unités, avec une moyenne de 175.000 unités.

Les facteurs qui s'opposent au succès du traitement de la méningite pneumococcique sont, d'après ces auteurs, «les foyers primaires d'infection, lesquels sont souvent inaccessibles (à cause d'adhérences, v. ci-dessous) l'existence assez fréquente d'une bactériémie et, occasionnellement, l'évolution de la maladie sous une forme foudroyante».

¹⁾ Traduction du texte anglais.

²⁾ 13 malades furent traités à la pénicilline et la sulfadiazine: 5 guérissent mais 8 décédèrent, soit également 39% de guérisons, ce qui montre que l'association de sulfamides à la pénicilline n'améliore pas le pronostic.

En ce qui concerne les *complications* observées au cours du traitement, les auteurs sont extrêmement brefs: «Dans deux cas, disent-ils, la méningite se compliqua d'un abcès cérébral et les malades décédèrent. Dans six cas, on nota un blocage sous-arachnoïdien. Il est possible que le traitement pénicillique intrarachidien ait contribué au développement de cette complication...». Pour notre part, nous ne pensons pas que les doses modérées (cf. p. 39) qui ont été administrées aient pu produire cette complication, que nous attribuons, avec d'autres auteurs, tels qu'Hutchins et Davies (v. p. 12 et 38), aux adhérences fibrineuses qui se forment si souvent dans les méningites pneumococciques.

SWEET résume 16 cas de méningite pneumococcique traités par la pénicilline: Dans quatre cas il a observé des lésions du segment inférieur de la moelle épinière ou des racines du plexus lombo-sacré, *lésions qu'il attribue à l'introduction intrarachidienne de l'antibiotique*. Deux malades qui reçurent 80.000 unités par jour (en deux injections) présentèrent (à partir du 10^e jour) une *paraplégie* avec incontinence d'urine, des douleurs et une abolition des réflexes dans les membres inférieurs. Les deux autres malades, qui ont reçu des doses moindres de pénicilline, ont présenté des symptômes analogues, mais moins marqués. Ces symptômes ont régressé en quelques semaines après l'arrêt du traitement à la pénicilline.

SIEGAL (1945) rapporte le cas d'une femme de 66 ans, atteinte d'une *méningite pneumococcique traitée à la pénicilline* par voie *intramusculaire* et *intrarachidienne*, et à la sulfadiazine. — Plusieurs jours après la rémission apparente de la méningite, une paraplégie se produisit, accompagnée de paralysie de la vessie et de perte de la sensibilité dans la région située au-dessous de la 10^e paire thoracique, ce qui indiquait l'existence d'une *myélopathie transverse*. L'auteur considère cette complication sérieuse comme une séquelle logique, bien que rare, de la maladie en cause. Il reconnaît cependant qu'elle est peut-être due au traitement pénicillique intrarachidien intensif. C'est pourquoi il recommande d'employer plutôt la pénicilline par voie intramusculaire à fortes doses et de prolonger le traitement intramusculaire pendant un

certain temps encore après la cessation du traitement intrarachidien (à faibles doses). De plus, il pense que l'association de sulfamides à la pénicilline peut augmenter l'efficacité de cet antibiotique.

Discussion de ce cas: Cette complication ne semble pas devoir être mise sur le compte de la pénicilline. En effet, s'est-il agi véritablement d'une myélopathie transverse, comme le pense l'auteur? Cela paraît peu probable étant donné qu'il n'y a pas eu atteinte de la substance nerveuse proprement dite, mais uniquement des méninges. Ce que l'auteur désigne ici par myélopathie transverse est un syndrome neurologique qui doit être vraisemblablement attribué à une compression de la moelle par une pachyméningite localisée. Et c'est là que la pénicilline aurait pu jouer un rôle, en favorisant la production de cette séquelle par l'irritation des méninges qu'elle provoque à partir de certaines doses. Mais ici les doses ont précisément été très faibles, de l'ordre de 6.000 unités (au centimètre cube). Or, H. Loeffler a montré dans son étude (résumée plus loin) de 12 cas de méningite traités par la pénicilline, que la marge thérapeutique de cet antibiotique administré par voie rachidienne est comprise entre 20.000 et 40.000 unités, les doses inférieures à 20.000 unités étant insuffisantes pour guérir la méningite, les doses supérieures à 40.000 unités, en revanche, étant irritantes pour les méninges.

FORREST (1945) rapporte un cas de *méningite à méningocoques* chez un enfant de 12 ans. Ce garçon est hospitalisé le surlendemain de l'apparition des premiers signes cliniques, dans le coma.

Une ponction lombaire pratiquée aussitôt donne issue à un liquide très trouble, s'écoulant sous pression, et dans lequel on trouve 45.000 éléments par mm³, 35 mg% d'albumine et des méningocoques (à l'examen direct et à la culture).

Traité d'abord à la sulfapyridine à la dose de 8 gr. par jour, l'enfant ne réagit pas; l'état d'agitation persiste, la rigidité de la nuque est très marquée, il y a du strabisme avec inégalité pupillaire et paralysie faciale gauche; on note encore de l'incontinence d'urine et des matières.

Le deuxième jour d'hospitalisation, le liquide céphalo-rachidien est franchement purulent et ne s'écoule plus qu'avec difficulté. On fait alors une première injection intrarachidienne de pénicilline à la dose de 18.000 unités et des injections intramusculaires de la même dose toutes les 3 heures. Le lendemain, le liquide retiré par ponction lombaire est moins purulent, il s'écoule de nouveau sous pression et ne contient plus que 3.000 éléments par mm³ (alors qu'il en contenait 45.000 au début). On continue la pénicilline à la dose de 18.000 unités toutes les 3 heures, dont une dose intrarachidienne par 24 heures. «Ce traitement est poursuivi pendant 5 jours et 3 injections sont faites dans le liquide cérébro-spinal.» Le malade sort du coma le 4^e jour. Le lendemain sa température est de nouveau normale; l'enfant retrouve l'usage de la parole et peut s'alimenter seul; le strabisme et l'inégalité pupillaire disparaissent et la parésie faciale s'atténue.

Au 7^e jour d'hospitalisation, il reçoit la dernière injection de pénicilline (intramusculaire) à 16 heures, mais à 20 heures apparaît un œdème à la face antérieure du cou. Il y a encore une certaine rigidité de la nuque. On prescrit 1 gr. de sulfadiazine toutes les 4 heures. Le 8^e jour, l'œdème a disparu et l'état du malade s'améliore rapidement. Mais le 9^e jour se manifeste une *paralysie flasque du bras gauche*. Les jours suivants, l'état du bras s'améliore, certains muscles atteints récupérant leur fonction.

Au soir du 14^e jour, le malade se met tout à coup à crier. Il est aphasique et présente une parésie faciale droite avec déviation de la langue à droite; il y a en outre une parésie spastique de la jambe droite, avec clonus du pied et ébauche de réflexe plantaire en extension. Quatre heures plus tard, tous ces phénomènes disparaissent. Seule persiste la parésie flasque du bras gauche. Celle-ci régresse les jours suivants et le malade peut quitter l'hôpital le 22^e jour. A la suite d'un traitement ambulatoire par massage et électrothérapie, il récupère complètement l'usage de son bras gauche.

L'auteur ne fait aucun commentaire sur la pathogénie des complications observées. On peut admettre que les complications ne sont pas dues au traitement pénicillique intrarachidien, lequel

a été pratiqué à doses modérées pendant très peu de temps. Si l'œdème de la partie antérieure du cou peut faire penser à un choc anaphylactique, qui aurait été déclenché par la dernière injection de pénicilline, il convient de remarquer qu'il ne s'est écoulé que 6 jours entre la première et la dernière injection de pénicilline. En revanche, les signes neurologiques observés font penser à une séquelle du processus de méningite, séquelle que l'on peut attribuer à des adhérences fibrineuses ayant empêché la diffusion de la pénicilline à toutes les zones méningées infectées; en effet, la seconde ponction lombaire montra que le liquide céphalo-rachidien était devenu purulent et s'écoulait avec difficulté, tandis qu'il n'était que trouble et sortait sous pression lors de la première ponction. Or, le traitement pénicillique ne fut institué que le second jour d'hospitalisation.

G. HUTCHINS et J. DAVIES (1945) font état de 14 cas de *méningite à pneumocoques* traités par la pénicilline. Il s'agit d'enfants de moins de 2 ans, donc de nourrissons, comme le cas inédit que nous avons déjà rapporté, avec lequel ils présentent de nombreuses analogies. — Cès bébés subirent pour la plupart un traitement mixte, consistant en sérum antipneumococcique, sulfadiazine et pénicilline. Quelques-uns (parmi les plus récemment traités) ne reçurent que de la pénicilline, généralement avec succès. « Dans 8 des 14 cas, le liquide céphalo-rachidien fut stérilisé définitivement au cours du premier jour de traitement intrarachidien par la pénicilline. Parmi les quatre cas résistants, trois évoluèrent vers la mort; chez deux d'entre eux, les cultures du liquide céphalo-rachidien devinrent stériles deux jours après l'institution du traitement pénicillique. Dans le troisième cas, il y eut récurrence de cultures positives. Dans le quatrième, le liquide céphalo-rachidien, très purulent au début, fut stérilisé en trois jours, mais le malade eut une hydrocéphalie. Deux autres cas étaient « mauvais » au point de vue durée de la maladie avant l'hospitalisation, et les deux malades moururent deux ou trois jours après leur entrée. Quatre malades survécurent, mais avec des séquelles: deux n'avaient que 6 semaines d'âge et l'un d'eux était malade depuis 5 jours lorsqu'il fut hospitalisé. L'autre avait subi une atteinte cérébrale antérieure. Le troisième avait été malade pendant une

semaine; quant au quatrième, s'il n'a pas guéri complètement, c'est probablement parce que la diffusion de la pénicilline a dû être entravée de façon précoce par des adhérences, étant donné qu'assez vite au cours du traitement on eut beaucoup de peine à retirer du liquide par ponction lombaire.

Chose curieuse, deux des cas qui guérissent bien furent traités à la pénicilline sans sulfadiazine associée, sauf une ou deux doses de cette dernière données avant l'instauration du traitement pénicillique. Des deux autres guérissons complets, l'un était favorable, car il avait été diagnostiqué tôt et traité de bonne heure à la sulfadiazine et à la pénicilline.

Comme il est dûment établi que l'administration de doses adéquates de pénicilline, par voie intramusculaire et intrarachidienne, sont capables de stériliser le sang et le liquide céphalo-rachidien, les auteurs en concluent que les échecs de cette thérapeutique sont dus à la persistance d'un ou plusieurs foyers d'infection non atteints par l'antibiotique, persistance due à des productions fibrineuses qui s'opposent à la diffusion de la pénicilline. D'où la règle pratique d'instaurer le traitement aussi précocement que possible.

DRYSDALE, MAC INTOSH et BRODIE (1946) rapportent le cas d'un enfant de 20 mois atteint de *méningite grippale*. «L'agent appartenait au type Pittman b, était sensible à la pénicilline à la dose de 0,7 unités par cc. et réfractaire à la sulfapyridine, à la sulfamézatine, à la sulfadiazine, au sulfathiazol et à la sulfamérazine. Un rétablissement complet succéda au traitement prolongé à la pénicilline. Les dosages de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien montrèrent des concentrations comprises entre 1 et 2 unités (moyenne 1 unité 7) étaient atteintes lors d'*injections intrarachidiennes quotidiennes de 50.000 unités* et des injections intramusculaires *) de 200.000 à 500.000 unités, tandis que des concentrations comprises entre 0 et 1,5 unités (moyenne 0,6 unités) étaient observées lorsqu'on faisait des injections intrarachidiennes de 25.000 unités et des injections intramusculaires *) de 500.000

*) Systemic, dans le texte original.

unités. Ces déterminations montrent que des doses intrarachidiennes supérieures à 25.000 unités par jour peuvent être nécessaires pour combattre les infections à *H. influenzae*.»

ERICKSON, MASTEN et SUCKLE (1946) rapportent 4 cas:

Le premier cas concerne une femme de 45 ans ayant présenté une affection des voies respiratoires qui avait duré une semaine. Elle entre à l'hôpital le 9 novembre 1944 avec le diagnostic d'*abcès cérébral* et de *méningite à staphylocoques*. On la traite immédiatement aux sulfamidés et à la pénicilline.

Ce traitement est poursuivi avec quelques interruptions, jusqu'en janvier 1945. Les 9 et 10 novembre, on fait une *injection intrarachidienne de 50.000 unités de pénicilline* diluée dans 10 cc. de solution physiologique isotonique. Environ une heure après la *seconde* injection intrarachidienne, la malade se plaint de malaise, de douleurs dans la tête, le dos et l'estomac. Une ponction lombaire pratiquée le lendemain donne issue à quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien teinté de sang. Le blocage persiste. Une hémiplégie droite se manifeste le 12 novembre.

Les 15 et 16 novembre, on injecte dans le canal rachidien respectivement 40.000 unités de pénicilline diluée dans 6 cc. de solution physiologique et 50.000 unités dans 10 cc.

À l'intervention neuro-chirurgicale, on trouve un *abcès encapsulé dans le lobe occipital gauche*, à environ 1 mm. au-dessous de la surface. On évacue un pus jaune épais, puis on place un drain de caoutchouc dans la cavité, que l'on traite par la pénicilline et un sulfamide en poudre. «La malade réagit d'une manière spectaculaire au traitement chirurgical: elle était complètement remise le 23 novembre (11 jours plus tard), date à laquelle elle était apyrétique et bien orientée. Cependant une rétention urinaire se produisit, bientôt suivie de douleur et de faiblesse dans les jambes. Le 27 novembre elle avait une *paralysie flasque*, de l'incontinence et une abolition de la sensibilité à partir et au-dessous de la 12^e racine thoracique. Le 28 novembre, une *laminectomie*, pratiquée de la 9^e vertèbre dorsale à la 1^{re} vertèbre lombaire, révéla des *adhérences étendues* dans les espaces sous-dural et sous-arachnoïdien, avec oblitération complète de l'espace sous-arachnoïdien

au niveau de la 10^e vertèbre thoracique. A ce niveau la moelle était œdématiée et ne présentait plus de poulx; on aspira 4 cc. de liquide céphalo-rachidien jaune et fluide. Une amélioration débuta 2 jours plus tard et progressa d'une manière continue, bien que lente. La malade put quitter l'hôpital le 20 mars suivant, avec une séquelle de paralysie.»

Le *second cas*, mortel, concerne une petite fille de deux ans, atteinte de *méningite à pneumocoques* (type VI) traitée par des injections intramusculaires de pénicilline, de la sulfadiazine, du sérum antipneumococcique et 15.000 *unités de pénicilline intrarachidienne* dans 1,5 cc de solution physiologique isotonique administrés quotidiennement pendant trois jours.

18 jours plus tard, une recrudescence des symptômes succéda à l'amélioration considérable du début. Le lendemain de la quatrième injection intrarachidienne (de 15.000 unités), on constate une paralysie des muscles oculaires externes avec rétraction de la tête. La malade est couchée sur le côté, jambes fléchies; elle est consciente, mais les mouvements de la tête sont douloureux. On porte le diagnostic d'*arachnoïdite réactionnelle* à la pénicilline et on interrompt le traitement. Après une amélioration temporaire de 2 jours se produit une rechute avec blocage médullaire sous-arachnoïdien: les extrémités sont en flexion, les pupilles ne réagissent plus à la lumière, il y a du tremblement. On reprend le traitement à la *pénicilline intrarachidienne et intraventriculaire*. Cette reprise est suivie d'un *choc* avec paralysie flasque, hypothermie, exitus (5 semaines après le début). L'autopsie montre un cerveau humide, des *circonvolutions flasques*, avec hémorragies punctiformes sur toute la surface du cerveau. On constate une *hémorragie sous-arachnoïdienne* sur le lobe temporal droit. La base du cerveau est recouverte d'un *exsudat fibro-purulent* (sic), qui comble les sillons. La grande citerne est aussi le siège d'un exsudat. On note la présence d'un *abcès de 4×4 cm. dans le lobe temporal droit*, un *abcès dans le thalamus droit* et une *hémorragie diffuse dans la couche optique gauche*. Il existe un exsudat purulent susdural sur la partie postérieure de la moelle lombaire. La moelle épinière, recouverte d'une membrane inflammatoire, présente une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Troisième cas, mortel. Il s'agit d'un jeune homme de vingt ans présentant les signes d'un *abcès cérébelleux* droit, dû à une *otite* moyenne chronique.

Par ponction de cet abcès, on évacue 15 cc. de pus et on injecte dans sa cavité 8 cc. de pénicilline contenant 1.000 unités par cc.

Le malade présente des signes de rigidité «décérébrée», qui aboutit à une *paralyse flasque généralisée*. On fait alors des injections de 5 g de sulfadiazine et 10.000 unités de pénicilline par voie intramusculaire, toutes les trois heures, jusqu'à l'exitus, qui se produit 6 jours plus tard. L'autopsie montre un reliquat d'abcès cérébelleux droit drainé, et une *méningite subaiguë extensive* avec *épendymite*.

Le quatrième cas concerne une fillette de six ans, frappée de *méningite à pneumocoques* (type III), consécutive à une infection des voies respiratoires traitée au sulfathiazol. Cette méningite est traitée à la sulfamérazine et au sérum antipneumococcique. Malgré l'amélioration constatée au cours de ponctions lombaires successives, on fait des *injections intrarachidiennes de pénicilline*, à la dose de 10.000 unités toutes les 12 heures, pendant deux jours. Lors de la ponction lombaire qui précéda la première injection intrarachidienne de pénicilline, le liquide céphalo-rachidien était opalescent. Le lendemain de cette injection, il était épais et verdâtre, mais s'écoulait librement. A ce moment la tête est rétractée. Après qu'on eût cessé le traitement intrarachidien 48 heures plus tard, la rétraction de la tête persista et s'accrut au point que l'occiput fut près de toucher la nuque, ce qui entraîna une difficulté à la déglutition. La petite malade tenait ses jambes en flexion. Elle était consciente et même alerte. La percussion de sa tête n'était pas douloureuse, mais la mobilisation de la tête et des jambes déclenchait des douleurs. — Deux semaines et demie plus tard, elle put commencer à se lever, et 1 mois après la dernière injection de pénicilline la rétraction de la tête avait disparu et le rétablissement de la fillette était complet.

Le cas décrit par VEZINA (1946) est particulièrement intéressant. Il se rapporte à un bébé de 4 mois, entré à l'hôpital pour convulsions, comme celui de notre observation inédite (voir page 5).

Bien qu'on ne constate pas de raideur de la nuque, «à cause de l'état semi-comateux entrecoupé de petites convulsions, et surtout parce que la fontanelle bombe d'une façon très nette», on soupçonne une *méningite* et pratique aussitôt une ponction lombaire. Celle-ci donne issue à un liquide trouble, contenant de nombreux *pneumocoques*. On injecte alors 5.000 unités de *pénicilline* dans chaque ventricule latéral et on administre en outre de la sulfadiazine «per os», à raison d'un gramme par jour. De plus, pendant les 22 jours d'hospitalisation, la petite malade reçut encore de la pénicilline par voie intramusculaire, à des doses variant entre 15.000 et 50.000 unités toutes les 3 heures. Pendant les 3 premiers jours, on lui fit une *injection intrarachidienne quotidienne* de 40.000 unités de *pénicilline*.

«Dès le lendemain de son entrée, la petite est apyrétique. Au troisième jour, le liquide est clair. Au quatrième jour, après plusieurs tentatives, il nous est impossible de pratiquer la ponction lombaire...» Vu l'amélioration clinique et liquidienne, on décide de suspendre les injections intrarachidiennes. Mais c'est à tort, semble-t-il, car au 7^e jour la fièvre reprend, le liquide est de nouveau trouble et contient de nouveau des pneumocoques. Les injections intrarachidiennes sont aussitôt reprises, à raison de 40.000 unités (5.000 unités au cc.), données en une fois tous les jours. Le lendemain, la température est de nouveau à peu près normale et le liquide, quoique d'aspect encore trouble, ne contient plus de pneumocoques. Mais «au 10^e jour d'hospitalisation, alors que l'enfant semble en bonne voie de guérison... des *convulsions généralisées* éclatent inopinément, peu après la ponction lombaire. Croyant à une recrudescence de la méningite, 6.000 unités de pénicilline sont introduites en une seule injection dans les espaces sous-arachnoïdiens... Immédiatement après cette injection massive, de calme qu'elle était, la petite devient très agitée, pleure continuellement et vomit abondamment. Deux heures environ après la ponction lombaire, apparaissent des convulsions violentes qui secouent l'enfant dans son lit. Comme les convulsions sont rapidement contrôlées par un grain de séconal en lavement (sic), les injections quotidiennes intraspinales de 40.000 unités de pénicilline sont néanmoins continuées. Durant quatre jours consécu-

tifs, du 12^e au 15^e jour d'hospitalisation, *ces injections de pénicilline par voie lombaire provoquent régulièrement l'apparition de convulsions dans un délai à peu près toujours le même...*»

«Au 17^e jour... une infection banale des voies respiratoires supérieures, due vraisemblablement à des agents pathogènes résistants à la sulfadiazine et à la pénicilline, provoque une nouvelle poussée de fièvre, de courte durée d'ailleurs, car l'enfant fut remise à ses parents, en très bonne santé apparente, 5 jours après, et un examen de contrôle pratiqué un mois plus tard ne décéla aucune séquelle.»

L'auteur conclut qu'au premier abord «il aurait semblé beaucoup plus simple de rapporter les convulsions de cet enfant au processus inflammatoire même des méninges. Mais une analyse moins superficielle des faits montre bien que ces convulsions ont été provoquées par la pénicilline intrarachidienne. En effet, immédiatement avant chaque injection intrarachidienne, l'enfant ne paraissait pas malade. (Mais l'auteur a tout de même poursuivi son traitement intensif par crainte des «récidives habituelles de l'infection pneumococcique des méninges chez le nourrisson».) En revanche, «les convulsions qui apparaissaient après l'injection intrarachidienne étaient toujours «calquées sur le même patron: elles étaient généralisées d'emblée et très intenses, elles survenaient régulièrement 3 ou 4 heures après la ponction lombaire, elles étaient précédées chaque fois des mêmes prodromes... et disparaissaient rapidement après l'administration d'un grain de séconal par voie rectale. Jamais elles ne se sont accompagnées de fièvre. Elles n'ont pas réapparu une seule fois après la cessation du traitement intrarachidien».

L'auteur cite le travail de JOHNSON et WALKER, qui, les premiers, ont consigné dans une publication (1945) «l'action convulsivante de la pénicilline en injections intraventriculaires de 15.000 à 50.000 unités, chez un enfant de 22 mois».

Hans LÖEFFLER (1946) a rapporté 12 cas, que nous résumons plus ou moins brièvement, selon l'intérêt qu'ils présentent.

Le *premier cas* concerne une *méningite à pneumocoques* apparue après une pneumonie insuffisamment traitée. Pendant une

première période de maladie se produit une amélioration marquée sous l'influence de la pénicilline, mais accompagnée, au bout d'une semaine de traitement par injections intrarachidiennes, de signes d'irritation de la «queue de cheval»: douleurs à l'endroit des injections et douleurs irradiant dans les membres inférieurs pendant les injections; incontinence d'urine. — Trois semaines après l'arrêt de la pénicilline, aggravation brusque: développement d'une méningite aseptique, localisée d'abord à la région lombaire, puis remontant jusqu'à l'hémisphère gauche. Paraplégie flasque. Exitus. — L'auteur attribue cette méningite aseptique à une *réaction allergique*.

Dans le *second cas*, il s'agit d'une *méningite à pneumocoques* survenue à la suite d'une double broncho-pneumonie non traitée. Amélioration rapide par la pénicilline, mais le traitement intrarachidien provoque une légère *leptoméningite*, qui régresse après l'arrêt des injections intrarachidiennes. Guérison. — Dose journalière de pénicilline intrarachidienne pendant une semaine: 100.000 unités.

Le *troisième cas* est une *méningite à pneumocoques* survenue tardivement au cours d'une pneumonie sulfamido-résistante. Celle-ci avait débuté à droite le 25 décembre 1945 et la défervescence avait été obtenue après l'administration de 10 gr. de Cibazol. Mais le 4 janvier, une pneumonie gauche se manifestait, qui fut traitée sans succès par 10 gr. de Diazil. Le malade (jardinier de 50 ans) entre à la clinique le 5 janvier. Le 6 janvier, malgré l'absorption de 12 gr. d'Elkosine, son état général empire: on constate de l'agitation motrice et du délire. A partir du 7 janvier, on le traite à la pénicilline, à la dose de 200.000 unités par jour en injections intramusculaires, pendant 11 jours. Le 8 janvier, la température se normalise, mais une diplopie et une légère raideur de la nuque se manifestent. Le 9 janvier, l'état général s'améliore, tandis que les symptômes méningés s'aggravent. Le 10 janvier, une ponction lombaire donne issue à un liquide purulent contenant plus de 20.000 leucocytes polynucléaires par mm^3 et des pneumocoques à l'examen direct. Au traitement pénicillique par voie intramusculaire, on ajoute des *injections intrarachidiennes de pénicilline à la dose de 100.000 unités par jour (!)* en deux prises, pendant 6 jours.

Les phénomènes méningés régressent les jours suivants, mais le liquide céphalo-rachidien reste trouble et contient encore 2.000 à 3.000 globules blancs. La température restée très légèrement subfébrile ne devient tout à fait normale que lorsqu'on cesse le traitement par voie rachidienne. Mais il apparaît alors une *parésie à la jambe gauche*, qui dure une semaine. Trois jours plus tard, le 26 janvier, le liquide céphalo-rachidien est presque clair et ne contient plus que 500 globules blancs par mm³; quelques jours plus tard, il n'en contient plus que 50 (mononucléaires surtout). A la sortie (en février), il ne persiste plus qu'une légère faiblesse de la jambe gauche.

Quatrième cas: Méningite à pneumocoques après un ancien traumatisme cranien. L'injection intrarachidienne de pénicilline aseptise rapidement le liquide cérébro-spinal, mais elle est bientôt suivie de la formation d'*adhérences* dans le canal rachidien et d'une *parésie de la jambe*. Guérison. Dose journalière de *pénicilline intrarachidienne au début*: 100.000 unités.

Cinquième cas: Méningite à pneumocoques en 1946. (Fracture du crâne en 1942 et léger traumatisme cranien récent.) Lors du traitement à la pénicilline, on assiste d'abord à une augmentation des leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien. Pendant l'amélioration, apparaissent une *parésie de la jambe gauche* et une *incontinence d'urine passagères*. Guérison. Dose journalière intrarachidienne: au début, 40.000 unités.

Sixième cas: Méningite à pneumocoques, d'origine otitique. Guérison sans complications.

Septième cas: Méningite à pneumocoques consécutive à une double pneumonie. Traitement à l'Elkosine et à la pénicilline. Guérison rapide sans complications. Dose journalière de pénicilline intrarachidienne: au début, 20.000 unités.

Huitième cas: Méningite à pneumocoques d'origine inconnue, chez un alcoolique chronique. Exitus le 7^e jour. Pénicilline intrarachidienne: 50.000 unités le 1^{er} jour, puis 100.000 unités (au 5^e et 6^e jour).

Neuvième cas: Méningite à pneumocoques après une ancienne fracture du crâne non cicatrisée. Evolution foudroyante: exitus au 2^e jour.

Dixième cas: Méningite à pneumocoques survenue un an après une première méningite (qui s'était développée à la suite d'une fracture du crâne). Exitus au 3^e jour. Pénicilline intrarachidienne 90.000 unités.

Onzième cas: Méningite à pneumocoques d'origine otitique (10 ans après une fracture du crâne). Durée de la maladie: 7 jours. Exitus. Dose de pénicilline intrarachidienne au 6^e jour: 40.000 unités.

Douzième cas: Méningite pneumococcique d'origine inconnue chez un alcoolique chronique. Le traitement à la pénicilline (90.000 unités intrarachidiennes + 100.000 unités intramusculaires) «éclaircit» le liquide céphalo-rachidien, mais le coma persiste et la mort survient au 8^e jour.

Discussion: «La précocité de l'instauration du traitement joue un rôle décisif pour le pronostic. Si on commence le traitement du 3^e au 5^e jour de la maladie pour une affection aussi foudroyante que la méningite à pneumocoques, c'est évidemment tard. Ce fut le cas des observations 8, 10, 11 et 12: ces malades étaient dans un état comateux grave à l'entrée (2 étaient alcooliques, un 3^e avait déjà eu une méningite et le 4^e avait eu une fracture du crâne 10 ans auparavant). Nous croyons donc que le sort de la plupart de nos malades morts de méningite à pneumocoques a été décidé avant le commencement de la thérapeutique à la pénicilline...»

«Pour juger de la posologie, nous ne pouvons nous servir que des cas 1 à 7, qui ont été pendant plusieurs mois sous contrôle médical. Dans les cas 8 à 12 en revanche, décédés après un séjour hospitalier de 4 jours, la posologie ne joue certainement pas de rôle.»

«Les 4 malades entrés à l'hôpital en janvier 1946 reçurent, outre les fortes doses habituelles de pénicilline intramusculaire, 100.000 unités Oxford de pénicilline par voie intrarachidienne pendant plusieurs jours.»

«On admettait alors qu'il fallait «taper fort», d'autant plus qu'on ne connaissait pas les dommages qu'un surdosage de pénicilline intrarachidienne pouvait provoquer.»

«Trois de ces 4 malades purent être sauvés, mais tous quatre présentèrent au cours de leur séjour hospitalier, des réactions secondaires difficiles à expliquer au premier abord, mais où l'autopsie, pratiquée dans l'un des cas, démontra qu'il s'agissait d'une *méningite fibreuse*.»

«Rendus prudents par ces observations, on n'administra au 5^e cas (entré à l'hôpital en mars 1946) pas plus de 40.000 *unités* intrarachidiennes. Même chez ce malade, le nombre des globules blancs dans le liquide céphalo-rachidien ne régresse qu'après la diminution de la dose de pénicilline. On observe également une parésie de la jambe gauche, accompagnée d'une incontinence d'urine de courte durée. Ces complications apparaissent ici, où la dose est plus faible, seulement 12 jours après la fin des injections intrarachidiennes. Elles ne sont pas accompagnées des troubles observés dans le premier cas.»

«Ce n'est qu'en avril 1946 que les malades entrés pour méningite à pneumocoques (6^e et 7^e cas) reçoivent 20.000 *unités intrarachidiennes* par jour seulement. Comme l'a montré leur évolution clinique, cette dose a suffi pour stériliser le liquide céphalo-rachidien. Une méningite secondaire, en revanche, n'a pas été provoquée puisque la guérison survint sans complications.»

Au contraire, les 4 malades traités par de fortes doses de pénicilline en injections intrarachidiennes ont présenté les complications suivantes: parésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux, incontinence d'urine, arrêt de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien, paraplégie flasque ascendante, tous signes traduisant la *méningite fibreuse secondaire* observée à l'autopsie de l'un de ces cas.

Dans la production de la «méningite fibreuse» secondaire à la méningite pneumococcique, quelle est la part de l'administration intrarachidienne de la pénicilline et celle de la méningite pneumococcique elle-même?

Selon Hans LÖFFLER, il est difficile de donner une réponse satisfaisante à cette question.

«Autrefois, dit-il, on ne pouvait observer que rarement les séquelles de la méningite purulente, tout spécialement de celle causée par les pneumocoques, car presque tous les malades succombaient. - La méningite à pneumocoques a une tendance particulière à former de la fibrine (Concetti, 1900).»

H. Loeffler relève que les observations anglo-américaines dont il a pu prendre connaissance, notamment celles de Sweet, font ressortir les *inconvenients des grosses doses intrarachidiennes* de pénicilline, observations qui concordent à bien des égards avec les siennes.

En se basant sur les observations publiées et sur les siennes propres, H. Loeffler arrive aux conclusions suivantes:

«L'intensité de la méningite aseptique dépend de la concentration de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien, et de la durée de son administration intrarachidienne. Il remarque que dans les cas traités par lui, cette méningite réactionnelle ne se produisit pas lorsque la dose intrarachidienne journalière ne dépassa pas 20.000 unités, qu'elle ne se manifesta qu'à partir d'une dose quotidienne de 40.000 unités et ne fut très marquée qu'avec une dose de 100.000 unités. De plus, non seulement la quantité absolue de pénicilline injectée en une fois, mais aussi la quantité de soluté physiologique employé comme solvant joue un rôle.»

Dans les cas qui reçurent 100.000 unités par injection, la concentration de la pénicilline dans la seringue était de 10.000 unités par cc, tandis que dans les cas où l'on injectait 20.000 unités, cette concentration était de 2.000 unités par cc de soluté.

L'auteur remarque enfin que seule la «queue de cheval» et les segments inférieurs de la moelle étaient touchés, ce qui est un autre argument montrant le rôle joué par la concentration de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien. (La diffusion de la pénicilline vers le haut de la moelle s'accompagnerait d'une dilution progressive de l'antibiotique.)

Enfin, des doses inférieures à 5.000 unités (3.000 à 4.000 unités par jour), employées par certains auteurs, ont été *insuffisantes* pour éviter une rechute de la méningite à pneumocoques elle-même (réapparition de microorganismes dans le liquide céphalo-rachidien).

En ce qui concerne le sujet qui nous intéresse (le rôle de la pénicilline dans les réactions méningées secondaires), les conclusions de Hans Loeffler sont les suivantes:

1. «Lorsqu'on traite une méningite pneumococcique, par des injections intrarachidiennes de pénicilline, des *réactions méningées secondaires* s'observent à partir de doses journalières supérieures à 40.000 unités.»
2. Les *complications* observées sont: parésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux, incontinence urinaire, blocage de la circulation du liquide céphalo-rachidien (par cloisonnement).
3. Des doses de pénicilline intrarachidiennes inférieures à 5.000 unités sont généralement suivies de rechute.
4. *Les doses de pénicilline intrarachidiennes qui préviennent une rechute sans entraîner de réactions secondaires semblent être comprises entre 10.000 et 20.000 unités par jour.*
5. «Il ne faut cependant pas hésiter à pratiquer l'injection intraventriculaire si on suspecte un obstacle à la libre circulation du liquide céphalo-rachidien.»
6. Pour obtenir la guérison, il faut recourir à l'administration intrarachidienne de pénicilline, aux injections intramusculaires et intraveineuses de cet antibiotique, à la sulfamidothérapie, et éventuellement à une intervention chirurgicale sur le foyer infectieux.

Rossi (1946) a publié le résultat de traitement de méningites purulentes méningococciques ou pneumococciques chez l'enfant par l'association sulfamides-pénicilline. La *méningite méningococcique*, selon lui, doit être traitée en général par les sulfamides. Ce n'est que lors de cas sulfamido-résistants que le recours à la pénicilline est justifié («Das Penicillin darf nur in jenen seltenen sulfamidresistenten Fällen angewendet werden»). Dans 2 cas de ce genre, il a obtenu avec la pénicilline 2 succès rapides. — (Si la pénicilline guérit les méningites méningococciques sulfamido-résistantes, on ne comprend pas pourquoi elle ne guérirait pas non plus les autres.) En revanche, la *méningite à pneumocoques*

doit être traitée par la pénicilline, ou du moins les sulfamides ne doivent être employés dans ces cas qu'à titre d'auxiliaires: «In der Therapie der Pneumokokkenmeningitis müssen die Sulfamide dem Penicillin das Feld räumen oder zumindest in den zweiten Rang treten». Les travaux d'autres auteurs ici résumés confirment cette seconde affirmation. L'auteur rapporte que sur 14 méningitiques traités, 5 guérissent et 9 moururent.

Dans un des cas (méningite pneumococcique traitée à la pénicilline intraveineuse et intrarachidienne), après une amélioration plus ou moins nette — diminution des éléments dans le liquide cérébro-spinal, mais augmentation de la fièvre — il se produisit, au 2^e jour d'hospitalisation, un état convulsif qui persista sans changement jusqu'à la mort deux jours plus tard. — Cette complication ne nous paraît pas devoir être attribuée à la pénicilline, mais bien à l'évolution fatale de la maladie chez un enfant hospitalisé dans un état très grave («in sehr schwerem Zustand eingeliefert»). De plus, les doses de pénicilline administrées par voie rachidienne dans ce cas furent trop faibles et trop fractionnées: 15.000 unités en 4 injections pendant les 24 premières heures, 7.500 unités en 3 injections le troisième jour.

WALKER (1947) communique brièvement les résultats de ses expériences d'injection intrarachidienne de pénicilline chez des singes, puis rapporte deux cas cliniques:

Le premier cas concerne un soldat âgé de 32 ans qui se blessa au-dessus de l'œil droit, en tombant de la fenêtre d'un second étage. Le lendemain sa température atteint 40°. La ponction lombaire donne issue à un liquide fluide, contenant d'innombrables *pneumocoques*. On lui fait immédiatement une injection intrarachidienne de 40.000 unités de pénicilline, dose que l'on répète le lendemain (3^e jour), qu'on diminue de moitié le 4^e jour et qu'on réitère encore le 6^e jour. Le malade reçoit en outre de la pénicilline par voie veineuse à la dose de 320.000 à 400.000 unités pendant 10 jours. — Le lendemain de la première injection intrarachidienne, il a de la peine à uriner et doit être cathétérisé. La méningite guérit complètement, mais les troubles urinaires persistent. Pendant cinq mois après sa méningite, le malade se plaint

de douleurs à la cheville gauche et de constipation. A l'examen, on constate une hyperesthésie du périnée et une atonie grave du sphincter anal. En revanche, l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué 4 mois après la méningite ne révèle rien d'anormal.

Le *second cas*, très spécial, est à la limite de notre sujet. Il s'agit en effet d'un *blessé de guerre* de 33 ans, marié, entré à l'hôpital le 17 décembre 1945 pour paraplégie et escarres de décubitus au niveau du sacrum et des hanches. Atteint d'un éclat d'obus le 14 novembre, il est blessé au front et au-dessus de la clavicule droite. N'ayant pas perdu connaissance, il gagne par ses propres moyens une ambulance d'urgence, où on lui nettoie ses plaies. Sa jambe gauche s'affaiblit de plus en plus et, le 19 novembre, le bras gauche est aussi paralysé. Puis l'hémiplégie s'améliore. Le 5 décembre, on vide un abcès de la région frontale droite et on extrait des esquilles de la cavité.

A cause d'une hernie du cerveau, on fait une ponction lombaire et injecte 25.000 unités de *pénicilline* dans l'espace sous-arachnoïdien. Les cultures du liquide céphalo-rachidien sont *stériles*. En revanche, les cultures faites avec le matériel retiré de la plaie excisée donnent du streptocoque (non hémolytique). Environ 12 heures plus tard, on fait une nouvelle ponction lombaire: le liquide a un aspect normal; on en retire pourtant 15 cc et *on injecte dans le canal rachidien 50.000 unités de pénicilline* dans 10 cc de solution physiologique isotonique. Le malade reçoit en outre 25.000 unités de pénicilline par voie intramusculaire toutes les 4 heures et 1 g. de sulfadiazine toutes les 4 heures. Le 6 décembre, on constate que les deux jambes et le bras gauche sont très faibles et que le malade ne peut plus uriner. On fait une nouvelle ponction lombaire: la pression initiale est de 40 cm d'eau. Après évacuation d'une certaine quantité de liquide, on injecte 50.000 unités de *pénicilline* dans le canal rachidien. Le 7 décembre les deux jambes sont tout à fait paralysées...»

Ce cas est plus complexe que tous les autres et le rôle de la pénicilline plus difficile à définir. — Il est toutefois évident que le malade était hémiplégique avant la première injection de pénicilline. Mais il n'est pas douteux que les injections intrarachidiennes de pénicilline (apparemment superflues puisque le liquide

était normal) irritèrent les méninges, car on constata un épaississement des méninges molles à l'occasion d'une laminectomie pratiquée ultérieurement.

Cette *laminectomie*, réalisée sur les 4^e, 5^e, 6^e et 7^e vertèbres dorsales, montra sous la *dure-mère très adhérente* aux méninges molles l'existence d'un «kyste» d'un cm sur 5 mm, recouvert par l'*arachnoïde très épaissie*. En l'ouvrant, on y trouva une petite quantité de liquide, qui pulsait lors des mouvements respiratoires et en même temps que le pouls. Au niveau de ce kyste, la partie superficielle de la moelle était épaissie.

Les suites opératoires furent simples, mais l'état neurologique du malade ne fut pas modifié. L'épaississement des méninges était probablement dû à une irritation provoquée par les injections intrarachidiennes de pénicilline, mais l'origine du «kyste» ne peut être établie avec certitude.

LÉONETTI (1947) rapporte dans sa thèse 25 cas traités à Marseille par des injections intramusculaires et *intrarachidiennes de pénicilline* à la dose moyenne de 20.000 à 40.000 unités par jour. Si la mortalité enregistrée a été assez élevée (36%), il faut tenir compte du fait que plusieurs cas ont été hospitalisés très tardivement et que l'auteur a rapporté dans son travail 6 cas avec décès (les $\frac{2}{3}$ des décès) où les renseignements précis sur les causes de la mort lui ont fait défaut.

Ce qui nous intéresse dans ce travail, c'est d'une part le fait que «les trois derniers malades ont tous présenté un syndrome méningé après la guérison apparente». L'auteur le considère comme une «méningite pénicillique en tout point analogue à celles rencontrées au cours des injections intrarachidiennes de sérum»... L'auteur base son diagnostic sur l'examen des formules du liquide céphalo-rachidien. «Dans toutes ces formules, en effet, les polynucléaires disparaissent au profit des lymphocytes. Formules qui tendent vers la guérison dira-t-on? Mais ces éléments au lieu de diminuer augmentent avec le nombre des injections intrarachidiennes (ils passent de 50 à 800 dans un cas). En même temps les signes cliniques s'aggravent. — Dès l'arrêt des injections les

phénomènes méningés s'apaisent, les éléments disparaissent presque, passant aussitôt dans le même cas de 800 à 27. En outre, les pneumocoques ont toujours été invisibles durant cette période. Enfin, s'il s'agissait de rechute, l'abandon du traitement aurait entraîné l'aggravation et non la guérison.»

L'autre point qui nous intéresse est le fait que l'auteur s'accorde avec H. LÖFFLER (dont il ignore cependant le travail — ce qui n'a rien d'étonnant, étant donné que LÉONETTI a rédigé sa thèse en 1946) en ce qui concerne la dose utile: en moyenne 10 à 20.000 unités par jour, éventuellement 20 à 40.000 pendant les deux premiers jours (voir chap. posologie).

MATTEI et SIMONIN (1947) ont observé des accidents méningés «chez huit des neuf malades qu'ils ont traités en 1946 pour *méningite à pneumocoques*». Ils distinguent des *accidents immédiats* et des *accidents tardifs*.

«Les *accidents immédiats* (suivant la ponction lombaire et se prolongeant quelques heures après elle) sont essentiellement des douleurs le long de la colonne vertébrale, douleurs vives, irradiant dans les membres inférieurs, remontant vers la nuque, puis disparaissant peu à peu...»

«Les *accidents tardifs*, se produisant lors des injections itératives de pénicilline intrarachidienne.» Ces auteurs n'ont pas observé de cas d'atteinte nerveuse nette comme Vézina, mais des phénomènes d'*irritation méningée*, qu'ils classent en trois groupes:

1. *Méningite pénicillique en cours de pénicillothérapie rachidienne*: «Chez trois de nos malades, dont le traitement se poursuivait avec succès par une défervescence rapide, une régression des signes méningitiques cliniques et liquidiens, nous avons observé une réapparition brusque du syndrome méningé, de la fièvre, avec une augmentation considérable des éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien, et une nouvelle hyperalbuminorachie».

Les auteurs signalent en outre «la présence régulière dans ces liquides d'une couleur jaune serin, sans que l'albuminorachie ait jamais dépassé 1,5 gr., ce qui, avec la teinte typique du liquide,

permet de rattacher sans hésitation cette coloration à la pénicilline elle-même». Il n'y a ni confusion ni comparaison possible non plus avec la couleur ambrée du liquide céphalo-rachidien des méningites sériques.

2. *Méningite pénicillique déclenchée après la fin du traitement par une injection de consolidation*: «Pour deux de nos malades cliniquement guéris, une ponction lombaire de contrôle, suivie d'injection intrarachidienne de 20.000 unités de pénicilline, a déclenché la reprise de la température et des signes méningés... Au cours de ces divers accidents, la culture du liquide céphalo-rachidien a toujours été stérile».

3. Fièvre prolongée et *syndrome méningé* persistant malgré pénicillothérapie intrarachidienne, puis disparaissant par l'arrêt du traitement pénicillé.

«Trois de nos malades améliorés par un traitement pénicillé déjà prolongé conservaient une fièvre assez élevée et des signes méningés paraissant continuer le syndrome méningitique du début. L'arrêt de la pénicillothérapie intrarachidienne fut suivi d'une chute rapide de la température, égale ou supérieure à 1 degré, et pour deux malades, de la guérison définitive. Chez le troisième malade, après deux jours de cette apyrexie survenue en pleine période d'hyperlymphocytose rachidienne, nous vîmes réapparaître tous les signes infectieux, le syndrome méningé et un passage à la polynucléose presque pure de la formule du liquide céphalo-rachidien. Cette rechute se termina par la mort.»

Les auteurs regrettent de n'avoir pas persévéré avec le traitement pénicillé dans ce cas.

Les méningites pénicilliques qu'ils signalent sont apparues chez leurs malades «quelle que soit la pénicilline employée: américaine ou française».

«Leur début par élévation thermique au deuxième, sixième et huitième jour dans les trois cas typiques semblent montrer qu'il s'agit de manifestations locales de sensibilisation à la pénicilline puisque les premières ponctions lombaires furent sans conséquence. Nos deux observations, où l'injection pénicillique de contrôle après traitement terminé donne *immédiatement* une

reprise de la fièvre et des signes méningés, confirment cette *hypothèse d'une sensibilisation possible.*»

DE SEZE et ses collaborateurs rapportent le cas d'une malade atteinte de *méningite grave à méningocoques*, chez laquelle des doses modérées de pénicilline intrarachidienne provoquèrent l'apparition brutale d'une paraplégie flasque, dont la gravité s'atténua quelque peu par la suite, mais qui laissa des séquelles.

Cette méningite compliquée de coma est traitée par 5 g. de Soludagénan et 300.000 unités de pénicilline par jour, par voie musculaire et deux *injections intrarachidiennes quotidiennes de 15.000 unités de pénicilline* diluée dans 15 cc. de solution physiologique.

«Très vite la malade sort du coma, la fièvre tombe à 37°, le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit et devient stérile. Le 1^{er} avril, donc le 5^e jour, on fait une dernière injection intrarachidienne de pénicilline à la dose de 30.000 unités. Au moment où l'on retire l'aiguille, la malade, brusquement, perd connaissance. Elle est pâle, son pouls est rapide, les membres inférieurs sont contractés en extension. Au bout de 5 minutes, elle reprend connaissance, elle est très angoissée, dit qu'elle va mourir: la contracture des membres inférieurs a fait place à une *paraplégie flasque* avec abolition de tous les réflexes tendineux et anesthésie totale de toute la partie inférieure du corps remontant à deux ou trois travers de doigts au-dessus de l'ombilic et avec troubles sphinctériens. — Cette paraplégie aura, par la suite, une évolution régressive, mais la régression ne sera pas complète.

Un mois après l'accident, la mobilité est presque complètement revenue au membre inférieur gauche, mais il persiste au membre inférieur droit une paralysie flasque avec abolition des réflexes et gros troubles sensitifs, une anesthésie en selle avec arrêt des matières et rétention d'urine. — Quelques semaines plus tard, à peu près en même temps que les troubles sphinctériens s'amendent, apparaissent des signes d'irritation pyramidale: réflexe rotulien gauche vif et diffusé, signe de Babinski bilatéral. Actuellement, la malade commence à marcher, soutenue par deux personnes: les sphincters fonctionnent à peu près normalement,

mais il persiste un important déficit moteur à droite, avec abolition du réflexe rotulien droit et des deux réflexes achilléens, un signe de Babinski bilatéral et une anesthésie en selle.»

Dans la discussion du cas, les auteurs remarquent que si les accidents nerveux de la pénicilline intrarachidienne «surviennent le plus souvent d'une façon relativement *tardive*, du septième au vingt-et-unième jour après le début du traitement, à une période où la méningite est en voie de guérison, chez leur malade, l'accident survint plus précocément, le cinquième jour, mais la méningite était déjà presque complètement guérie».

A propos des *doses* de pénicilline administrées, ils notent encore: «La plupart des accidents sont survenus à la suite d'injections de doses fortes (40.000 à 100.000 unités) et fortement concentrée (5.000 à 20.000 unités par centimètre cube) chez les malades qui avaient déjà reçu, par la voie intrarachidienne, des quantités de pénicilline considérables, avoisinant ou atteignant le million d'unités. Mais il n'en va pas du tout de même chez notre malade, qui a fait sa paraplégie à la suite d'une injection de 30.000 unités, diluées dans le sérum physiologique à raison de 1.500 unités par centimètre cube et alors qu'elle n'avait reçu au total, par voie rachidienne, que 150.000 unités.»

Sur la nature clinique des symptômes provoqués, ils relèvent un rapport évident entre le lieu des injections et la nature des phénomènes provoqués: «tandis que les injections intraventriculaires déterminent des accidents cérébraux: convulsions et coma, les injections intrarachidiennes faites par ponction lombaire déterminent surtout des syndromes de la queue de cheval».

KISSEL et BASSOT (1950) rapportent quatre cas:

Dans le premier cas, il s'agit d'une *sclérose en plaques* traitée par une injection intrarachidienne de 20.000 unités de pénicilline diluée dans 5 cc. de sérum physiologique. «Nous avons observé une méningite clinique et biologique avec hyperalbuminose et pléiocytose (à polynucléaires prédominants) du liquide céphalo-rachidien. Guérison en quatre jours.»

Deux autres cas concernent des «*convulsions épileptiformes* survenues après injections intrarachidiennes de pénicilline effectuées pour traiter des méningites otogènes»: «Le premier cas guérit. — Dans le deuxième cas, mortel, il s'agissait d'un homme de 50 ans qui présentait une *otorrhée chronique*.» L'écoulement tarit, mais, 15 jours plus tard, une *méningite* se manifesta: «méningite suppurée à la ponction lombaire. Après évidemment pétromastoïdien, on entreprit un traitement à la pénicilline comportant, outre 1.000.000 d'unités par voie intramusculaire, 250.000 unités (!) diluées dans 10 cc. de sérum physiologique *par voie rachidienne*. Une heure et demie après l'injection intrarachidienne, se produisit un état de *mal comitial* avec crises subintrantes, pendant 16 heures. Le malade mourut. A l'autopsie on trouva un *énorme cerveau œdémateux*».

Le quatrième cas «concerne un malade de 54 ans, opéré pour *hématome sous-dural post-traumatique*. Cet hématome ne s'était jamais manifesté par des crises d'épilepsie. Après l'intervention, il se produisit une ostéite du volet, traitée et temporairement guérie par la pénicilline. Deux ans plus tard, le sujet étant alors en parfaite santé, se reproduit une suppuration de la cicatrice opératoire. Le médecin pratique localement et assez profondément une injection de pénicilline. Deux heures après l'injection, le malade présente une crise comitiale, d'abord localisée, bravais jacksonnienne, puis généralisée. Malgré une injection intramusculaire de Gardénal, l'état de mal persiste six heures. Guérison sans séquelles.» — Dans ce dernier cas, il s'agit donc d'une crise épileptique déclenchée par l'application locale sur le cerveau (exactement: sous-durale) de pénicilline, dont l'effet ne peut être rapporté qu'à une irritation locale directe.

BEICKERT et NÆTZEL ont publié récemment (1952) un cas de *méningite traumatique* dans lequel, à la suite d'un traitement à la pénicilline, qui comporta une injection intramusculaire de 5.000.000 unités et deux injections intrarachidiennes de 20.000 unités (diluées dans 10 et 20 cc. de solution physiologique), se produisit un exanthème et des phénomènes pathologiques qui

aboutirent à la mort par paralysie du centre respiratoire. L'autopsie montra un œdème cérébral avec hémorragies par diapédèse et nécroses. Les auteurs comparent ces lésions avec celles que l'on a observées dans le cerveau après traitement salvarsanique et admettent que leur cas est dû à une réaction allergique à la pénicilline, ce qui nous semble très discutable, pour ne pas dire arbitraire: en effet, tous les symptômes observés, aussi bien anatomiques que cliniques, peuvent très bien s'expliquer par la maladie en cause, à savoir la méningite traumatique.

PATHOGENIE DES COMPLICATIONS

En ce qui concerne les accidents tardifs qui surviennent au décours d'une méningite traitée par la pénicilline, plusieurs auteurs les attribuent à la pénicilline elle-même. De Sèze, p. ex., s'exprime ainsi: «L'apparition tardive des accidents à un moment où la méningite est le plus souvent guérie ou en voie de guérison, et dans notre cas l'éclosion soudaine de la paraplégie quelques secondes après l'injection intrarachidienne, prouvent que c'est bien la pénicilline qui est responsable...»

Quelques auteurs, notamment Lœffler en Suisse, Mattei et Simonin, de Sèze en France, Beickert et Nœtzel en Allemagne, admettent que la pénicilline agit par sensibilisation. Les accidents tardifs seraient alors de nature allergique, ce qui n'est pas prouvé: «Certes nous ne pensons donner aucune preuve que notre malade présentait une sensibilisation à la pénicilline: les épreuves de sensibilisation pratiquées chez elle (épidermo-, cuti- et intradermo-réactions à la pénicilline, épreuve de Prausnitz-Kustner) ont été négatives. Elle n'avait jamais reçu antérieurement de pénicilline. Cependant, la brusquerie des accidents, le rôle que semble y jouer le déclenchement local d'une intense vasodilatation rappellent bien ce qui se passe dans le processus de sensibilisation allergique ou anaphylactique, et puisque les accidents surviennent constamment à la suite d'injections intrarachidiennes plusieurs fois répétées, on ne peut s'empêcher de penser à une sorte de *phénomène d'Arthus méningé*.» (de Sèze).

Il est dès lors assez surprenant que ces auteurs n'aient pas songé à essayer d'empêcher ces manifestations au moyen d'antihistaminiques de synthèse.

D'autres auteurs attribuent les complications, ou plutôt les séquelles de l'infection méningée, à la formation d'adhérences qui empêchent la pénicilline de parvenir au centre de certains foyers. Cette explication paraît valable dans bien des cas, surtout dans les méningites à pneumocoques (Hutchins et Davies), mais aussi dans certains cas de méningite méningococcique, comme celui rapporté par Forrest.

Enfin, certaines réactions épileptiformes peuvent être provoquées par des impuretés contenues dans certains échantillons de pénicilline (Walker et Johnson).

LE PROBLEME POSOLOGIQUE

La dose de pénicilline joue-t-elle un rôle dans la production des accidents méningés?

MATTEI et SIMONIN le pensent, «étant donné que la réaction la plus violente observée par nous fut celle d'un malade subissant deux ponctions lombaires quotidiennes à 30.000 U. O. chacune, au lieu des 20.000 U. O. habituelles». C'est aussi l'opinion d'autres auteurs (H. LÖFFLER, SIEGAL, DE SÈZE). Cependant ROSEMBERG et RAMELKAMPF, entre autres, ont observé des réactions méningées avec des doses plus faibles.

Pour LÖFFLER, nous l'avons vu, les doses de pénicilline intrarachidiennes qui préviennent une rechute sans entraîner de réactions secondaires semblent être de 10.000 à 20.000 *unités par jour*. *Les réactions méningées secondaires s'observent avec des doses supérieures à 40.000 unités **). — D'autre part, des doses quotidiennes inférieures à 5.000 unités sont généralement suivies de rechute.

LÉONETTI est du même avis au début de son travail: «Pour les adultes 10 à 20.000 *unités par jour*. Pour les enfants 5 à 10.000 unités par jour». Mais à la fin du même travail il préconise: «par voie intrarachidienne 20.000 *unités deux fois par jour* (30.000 même dans les cas très graves) chez l'adulte, 10 à 15.000 chez l'enfant», du moins pendant les deux premiers jours, car il ajoute: «Au bout de 48 heures, on note sinon la guérison, tout au moins la disparition des pneumocoques du liquide céphalorachidien ainsi que l'apyrexie et la nette régression du syndrome méningé... Ensuite on aura recours, si besoin est, à des injections quotidiennes», il veut dire unquotidiennes.

Parmi les cas rapportés par KISSEL et BASSOT, il y eut un exitus brusque chez un malade qui avait reçu la dose énorme, par voie rachidienne, de 250.000 unités de pénicilline. Cette forte dose provoqua, une heure et demie après l'injection, des crises d'épilepsie subintrantes, qui aboutirent à la mort 16 heures plus tard. --

*) Cf. le premier cas d'Erickson et coll., le deuxième cas, mortel, de Kissel et Bassot (250.000 unités!), et le cas de Vézina.

Cette observation a la valeur d'une expérience de laboratoire — involontaire bien entendu et malheureuse — mais extrêmement instructive.

Doit-on toujours cesser de faire des injections intrarachidiennes de pénicilline lorsqu'elles sont suivies d'accidents méningés?

MATTEI et SIMONIN ne le pensent pas: «Il faut éviter de suspendre dans tous les cas de méningite pénicillique une pénicilliothérapie intrarachidienne qui peut rester nécessaire malgré l'hyperlymphocytose passagèrement provoquée par le remède.» Mais ces auteurs reconnaissent qu'il n'est pas possible de donner un critère de l'arrêt ou de la continuation de la pénicilline en pareil cas. «C'est en définitive l'aspect clinique du malade... qui inspirera la décision à prendre.»

RESUME

Dans ce travail, on étudie un certain nombre de cas de méningites aiguës traités par la pénicilline intrarachidienne (et intramusculaire). Il semble que le traitement intrarachidien, nécessaire pour obtenir la guérison de cette maladie grave, entraîne, dans un certain nombre de cas, des incidents neurologiques plus ou moins graves. Ceux-ci paraissent parfois d'origine anaphylactique; ils sont alors dus à la pénicilline, n'ont en général pas de conséquences graves et disparaissent quand on cesse le traitement devenu inutile. Dans d'autres cas — de beaucoup les plus nombreux — les accidents secondaires semblent dus au fait que le traitement pénicillique, instauré trop longtemps après l'apparition des premiers symptômes cliniques, ne parvient pas à atteindre tous les foyers inflammatoires, par suite d'adhérences fibrineuses réactionnelles. Le cas mortel rapporté au début de notre étude appartient malheureusement à cette seconde catégorie.

APPENDICE

Au moment de mettre sous presse, il nous tombe sous les yeux un travail tout récent de LIÈVRE et collaborateurs (1952) intitulé «*Méningite suppurée à staphylocoques. Guérison par antibiotiques et streptokinase-streptodornase*». Il s'agit d'un cas de «syndrome de la queue de cheval» fébrile, survenu chez un ancien combattant de la guerre d'Espagne qui avait reçu, en 1939, des éclats de grenaille dans la région sacro-iliaque droite. Ce malade entre à l'hôpital le 11 février 1952 pour douleurs intolérables dans la fesse et la partie postérieure de la cuisse droites, douleurs ayant débuté trois semaines auparavant. — Une ponction de la région lombo-sacrée correspondante ramène du pus. On pose le diagnostic de méningite cloisonnée ou d'abcès épidural et on injecte des doses extrêmement fortes de pénicilline par voie intrarachidienne («180.000 unités en L5-S1, 50.000 unités en L2-L3»); il ne se produit pas de réaction fâcheuse, mais le pus ne s'éclaircit pas. C'est pourquoi, dès le lendemain (12 février), les auteurs associent à la pénicilline la streptokinase-streptodornase (à la dose de 2 cc., soit 10.000 unités de streptokinase + 2.500 unités de streptodornase). «Le 13, le malade est calme, mais il existe cette fois un syndrome méningé franc, avec céphalée, raideur intense de la nuque et de tout le rachis». En L5-S1 on retire «un pus moins épais, à polynucléaires altérés mais sans germe... La thérapeutique par les antibiotiques, la streptokinase et la streptodornase est continuée les jours suivants (25.000 unités de streptokinase et 6.250 unités de streptodornase) et le 16 février nous avons la satisfaction de retirer un liquide qui n'est plus que louche...» L'amélioration clinique s'affirme les jours suivants et le malade guérit complètement.

Nous ne saurions résumer ici tous les incidents de l'évolution clinique de ce cas curieux. Qu'il nous suffise d'avoir attiré l'attention sur lui, car il montre clairement que le pronostic des méningites purulentes à réaction fibrineuse intense sera sans doute très amélioré par l'introduction dans l'arsenal thérapeutique, des ferments liquéfiant, tels que la streptokinase (fibrinolytique) et la streptodornase (fluidificatrice du pus).

BIBLIOGRAPHIE

- APPELBAUM, E. et J. NELSON: Penicillin in the Treatment of Pneumococcus Meningitis. — *J. amer. med. Assoc.* 128, 778, 1945.
- BEICKERT, P. et H. NÖTZEL: Todesfall bei Penicillinüberempfindlichkeit. — *Klin. Wschr. (D.)* 30, 37, 1952.
- CAIRNS, H., E. S. DUTHIE, W. S. LEWIN et H. V. SMITH: Pneumococcal Meningitis treated with penicillin. — *Lancet (Angl.)*, 246, 655, 1944.
- CASTELS, GHERARDI et GIANETTO: Pénicilline intrarachidienne Accidents. — *Ann. Oto-Laryng. Uruguay* 16, 1, 25, 1946.
- DRYSDALE, C. F., D. G. Mc INTOSH et J. BRODIE: Meningitis Due to a Penicillin-Sensitive, Sulphonamide-Insensitive Pittmann b Strain of *H. Influenzae*: Recovery. — *Brit. med. J.* 223, 1946/II.
- ERICKSON, Th. C., M. G. MASTEN et H. M. SUCKLE: Complications of Intrathecal Use of Penicillin. — *J. amer. med. Assoc.* 132, 561, 1946.
- FORREST, A. R.: Neurological Complications in Cerebrospinal Meningitis Treated with Penicillin. — *Brit. med. J.* 805, 1945/II.
- HUTCHINS, G. et J. DAVIES: Penicillin Treatment of Pneumococcus Meningitis in Infants. — *J. Pediatr. (Am.)* 27, 505, 1945.
- JOHNSON, H. C. et A. E. WALKER: Intraventricular Penicillin: a Note of Warning. — *J. amer. med. Assoc.* 127, 217, 1945.
- KISSEL, P. et J. BASSOT: Règles à suivre pour l'emploi des antibiotiques par la voie intra-rachidienne. — *Concours méd. (Fr.)* 72, 3641, 1951.
- LEONETTI: Contribution à l'étude du traitement des méningites à pneumocoques par la pénicilline. — Thèse: Marseille 1946-1947.
- LIEVRE, J.-A., J.-M. VERNE, H. BLOCH-MICHEL et H. DUCHANGE: Méningite suppurée à staphylocoques. Guérison par les antibiotiques et la streptokinase-streptodornase. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Par.* 68, 997, 1952.
- LÖFFLER, H.: La penicilline en injections intrarachidiennes dans le traitement de la méningite à pneumocoques. — Avantages et dangers de cette thérapeutique exposés d'après 12 observations originales. — *Rev. méd. Suisse rom.* 66, 12, 877, 1946.
- Mc CUNE, W. S. et J. M. EVANS: Intraventricular Penicillin in the Treatment of Staphylococcus Meningitis. — *J. amer. med. Assoc.* 125, 705, 1944.
- MATTEI, Ch. et R. SIMONIN: Accidents de la pénicilliothérapie intrarachidienne et méningite pénicillique. — *Bull. Acad. nat. Méd., Par.* 131, 544, 1947.
- RAMMELKAMP, C. H. et C. S. KEEFER: Absorption, Excretion and Toxicity of Penicillin Administered by Intrathecal Injections. — *Amer. J. med. Sci.* 205, 342, 1943.

- ROSSI, E.: Die Sulfamido-Penicillin-Therapie der eitrigen Meningitiden im Kindesalter. — *Cilag, Festschrift 1936-1946*, p. 167.
- DE SEZE, S., A. LICHTWITZ et R. WEISSENBACH: Les accidents nerveux de la pénicilline intrarachidienne. A propos d'un cas de paraplégie sévère provoquée par l'injection intrarachidienne de 30.000 unités. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Par.* 63, 949, 1947.
- SIEGAL, S.: Transverse Myelopathy Following Recovery from Pneumococcic Meningitis. — *J. amer. med. Assoc.* 129, 547, 1945.
- SWEET, L. K., E. DUMOFF-STANLEY, H. F. DOWLING et M. H. LEPPER: The Treatment of Pneumococcus Meningitis with Penicillin. — *J. amer. med. Assoc.* 127, 263, 1945.
- VEZINA, N.: Convulsions provoquées par des injections intraspinales de pénicilline. — *Un. méd. Canada* 75, 538, 1946.
- WALKER, A. E.: Toxic Effects of Intrathecal Administration of Penicillin. — *Arch. Neurol. (Am.)* 58, 39, 1947.
- WALKER, A. E. et H. C. JOHNSON: Convulsive Factor in Commercial Penicillin. — *Arch. Surg. (Am.)* 50, 69, 1945.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Observation personnelle	2
Observations de divers auteurs	6
Pathogénie des complications	34
Le problème posologique	35
Résumé	37
Appendice	38
Bibliographie	39

TRAVAUX ANTERIEURS

- 1) Fautes à éviter dans la pratique du pneumothorax
J. med. Leysin, 23, 1, 417 - 458, 1945
- 2) Contribution à l'étude des hernies médiastinales
(en collab. avec P.-M. Steiner, L. Duc et H. G. Schmid)
J. med. Leysin 24, 5, 696, 1946

